

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-514979

(43) 公表日 平成11年(1999)12月21日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 47/32		A 6 1 K 47/32	Z
A 0 1 N 25/14		A 0 1 N 25/14	
A 6 1 K 9/20		A 6 1 K 9/20	E
9/48		9/48	B
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 44 頁)			
(21) 出願番号	特願平9-511444	(71) 出願人	フイズ テクノロジーズ リミテッド アメリカ合衆国 バージニア州 20151 チャンティリー アヴィオン アット レ イクサイド 14555
(86) (22) 出願日	平成8年(1996)9月9日	(72) 発明者	フリスビー スティーヴン アメリカ合衆国 バージニア州 22091 レストン ソープストーン ドライヴ 2710
(85) 翻訳文提出日	平成10年(1998)3月9日	(72) 発明者	マイアーズ ガーリー エル アメリカ合衆国 バージニア州 22091 レストン ヘリテイジ オークウェイ 1353
(86) 国際出願番号	PCT/US 96/14457	(74) 代理人	弁理士 中村 稔 (外7名)
(87) 国際公開番号	WO 97/08950		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成9年(1997)3月13日		
(31) 優先権主張番号	08/524, 531		
(32) 優先日	1995年9月7日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, IL, J P, KR, MX		

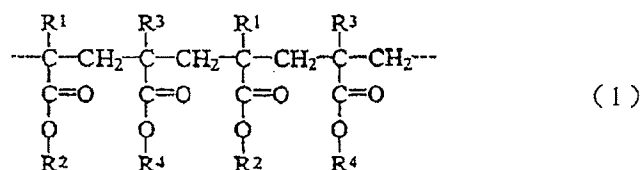
(54) 【発明の名称】 実質的に非溶解性の生体作用薬剤をバイオ・アベイラブルにするシステム

(57) 【要約】

本発明は生体作用薬剤をデリバリーするためのシステムを調製する方法およびそれによって調製された組成物である。本発明は、上記生体作用薬剤と混和可能な水溶性ポリマー中で増加エネルギー状態にある生体作用薬剤の固体分散体を形成させることを含む。上記生体作用薬剤を増加エネルギー状態に転換し、水溶性ポリマー中でそのような状態に固定する結果、上記生体作用薬剤は上記ポリマーの溶解により生体系に利用可能（バイオ・アベイラブル）となる。本方法と組成物は、本方法によらなければ実質的に非溶解性である薬剤および他の生体作用成分をデリバリーするのに極めて有効であることが明らかにされている。

【特許請求の範囲】

1. 生体系に生体作用薬剤をデリバリーするための組成物であって、上記薬剤と混和可能で約0℃から約200℃のガラス転移温度を有する水溶性ポリマー中で増加エネルギー状態にあり、それにより上記薬剤が水性環境でバイオ・アベイラブルとなっている、上記生体作用薬剤の固体分散体を含む組成物。
2. 上記水溶性ポリマーがポリメタクリル酸ポリマーである、請求項1の組成物。
3. 上記ポリメタクリル酸ポリマーが以下の構造を有する、請求項2の組成物。



ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は独立に、水素(H)、または、任意のアルキル、アリール、アルカリール、アラルキル、アミノアルキル、アルキル置換アミノアルキル、アンモニオアルキル、またはアルキル置換アンモニオアルキル基である。

4. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が独立にH、 C_1-C_6 、アルキル、アミノアルキル、メチルまたはジメチルアミノアルキル、または、メチル、ジメチル、若しくはトリメチルアンモニオアルキルである、請求項3の組成物。

5. R^1 がH、 CH_3 であり、

R^2 がH、 CH_3 、 C_2H_5 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ であり、

R^3 がH、 CH_3 であり、および

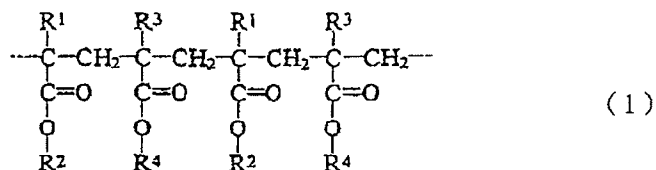
R^4 が CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、

$CH_2CH_2N(CH_3)_3X^-$ であり、 X^- は任意の一価の陰イオンである、請求項4の組成物。

6. 上記水溶性ポリマーが、ブチルメタクリレート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート、およびメチルメタクリレートの1:2:1の相対的割合のターポリマーである、請求項2の組成物。

7. 上記水溶性ポリマーが水性媒質においてpH感受性溶解度を有する、請求項1の組成物。
8. 上記水溶性ポリマーがpH約1から約10の水性媒質において溶解性を有する、請求項7の組成物。
9. 上記水溶性ポリマーが酸性pHの水性媒質において溶解性を有する、請求項8の組成物。
10. 上記生体作用薬剤が、抗真菌剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、抗菌剤、ステロイド剤、ホルモン、プロスタグランジン、インターフェロン、およびそれらの混合物から選ばれる、請求項1の組成物。
11. 上記生体作用薬剤が水性環境で実質的に非溶解性である、請求項1の組成物。
12. 上記組成物が生体作用薬剤に対するUSP溶解基準と一致または上回る、請求項1の組成物。
13. 上記固体分散体が、上記生体作用薬剤と上記ポリマーを含む原料をフラッシュフロー処理することにより供給される、請求項1の組成物。
14. 上記フラッシュフロー処理がフラッシュヒート処理である、請求項13の組成物
15. 上記生体作用薬剤が熱感受性である、請求項14の組成物。
16. 上記フラッシュフロー処理がフラッシュシアー処理である、請求項13の組成物。
17. 上記分散体が、上記固体分散体を生じるに十分な時間押出し混合することによって供給される、請求項1の組成物。
18. 上記時間が約2分よりも短い、請求項17の組成物。
19. 上記時間が約30秒よりも短い、請求項18の組成物。
20. 上記生体作用薬剤が抗真菌剤、抗炎症剤、または抗高血圧剤である、請求項17の組成物。
21. 上記生体作用薬剤が、約1000nmよりも小さい平均粒子サイズでナノパーティクルとして上記水溶性ポリマーに分散している、請求項1の組成物。

22. 上記平均粒子サイズが約400nmよりも小さい、請求項21の組成物。
23. 上記生体作用薬剤が上記水溶性ポリマーに分子レベルで分散している、請求項1の組成物。
24. 上記固体分散体を機械的に粉碎することによって調製された制御放出微粒子である、請求項1の組成物。
25. 上記微粒子が投与単位の一部である、請求項24の組成物。
26. 上記投与単位が、カプセル剤、錠剤および急速溶解錠剤からなる群より選ばれた、請求項25の組成物。
27. 上記固体分散体が血管内デリバリー装置に固定するために加工される、請求項1の組成物。
28. 上記固体分散体が座薬、トローチ、または他のゆっくりと溶解するデリバリー構造を供給するために加工されている、請求項1の組成物。
29. 上記固体分散相が錠剤を供給するために加工されている、請求項1の組成物。
30. 生体作用薬剤を、約0℃から約200℃のガラス転移温度を有する水溶性ポリマー中で増加エネルギー状態に転換し、上記薬剤を上記状態に固定し、それにより上記ポリマー中で上記薬剤の固体分散体を形成させ、上記薬剤を水性環境でバイオ・アベイラブルにすることを含む、上記生体作用薬剤を生体系にデリバリーするためのシステムの調整方法。
31. 上記水溶性ポリマーがポリメタクリル酸ポリマーである、請求項30の組成物。
32. 上記ポリメタクリル酸ポリマーが以下の構造を有する、請求項31の方法。



ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は独立に、水素(H)、または、任意のアルキル、アリール、アルカール、アラルキル、アミノアルキル、アルキル置換アミノアルキル、アンモニオアルキル、またはアルキル置換アンモニオアル

キル基。

33. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が独立にH、 C_1-C_6 アルキル、アミノアルキル、メチル又はジメチルアミノアルキル、又はメチル、ジメチル、若しくはトリメチルアンモニオアルキルである、請求項32の方法。

34. R^1 がH、 CH_3 であり、

R^2 がH、 CH_3 、 C_2H_5 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ であり、

R^3 がH、 CH_3 であり、および

R^4 が CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、

$CH_2CH_2N(CH_3)_3^+X^-$ であり、 X^- は任意の一価の陰イオンである、請求項33の方法。

35. 上記水溶性ポリマーが、ブチルメタクリレート（2-ジメチルアミノエチル）メタクリレート、およびメチルメタクリレートの、相対的割合が1：2：1のターポリマーである、請求項31の方法。

36. 上記水溶性ポリマーが水性媒質でpH感受性の溶解度を有する、請求項30の方法。

37. 上記水溶性ポリマーがpH約1から10の水性媒質に溶解性を有する、請求項36の方法。

38. 上記水溶性ポリマーが酸性pHの水性媒質に溶解性を有する、請求項37の方法。

39. 上記非溶解性薬剤が、抗真菌剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、抗菌剤、ステロイド剤、ホルモン、プロスタグランジンまたはインターフェロン、およびこれらの混合物からなる群より選ばれた、請求項30の方法。

40. 上記生体作用薬剤が水性媒質に実質的に非溶解性である、請求項30の方法。

41. 上記同時転換固定がフラッシュフロー処理によって行われる、請求項30の方法。

42. 上記フラッシュフロー処理がフラッシュヒート処理である、請求項41の方法。

43. 上記生体作用薬剤が熱感受性である、請求項42の方法。

44. 上記フラッシュフロー処理がフラッシュシアー処理である、請求項41の方

法。

45. 上記同時転換固定が、上記固体分散体を形成するのに十分な時間の押出し混合により行われる、請求項30の方法。

46. 上記時間が約2分よりも短い、請求項45の方法。

47. 上記時間が約30秒よりも短い、請求項46の方法。

48. 上記生体作用薬剤が抗真菌剤、抗炎症剤、あるいは抗高血圧剤である、請求項45の方法。

49. 上記増加エネルギー状態への上記転換が、上記生体作用薬剤を機械的摩擦無しに上記水溶性ポリマー中に分散するナノパーティクルに粉砕することを含み、そのナノパーティクルの平均粒子サイズが1000nmよりも小さい、請求項30の方法。

50. 上記平均粒子サイズが400nmよりも小さい、請求項48の方法。

51. 上記増加エネルギー状態への上記転換が、機械的摩擦無しで、上記生体作用薬剤を上記水溶性ポリマー中に分散する分子にすることを含む、請求項30の方法。

52. 上記固体分散体を機械的に微粒子にすることを更に含む、請求項30の方法

。

53. 上記微粒子を投与単位に取り込ませることを更に含む、請求項52の方法。

54. 上記取り込みが上記微粒子をカプセルに取り込ませることを含む、請求項52の方法。

55. 上記取り込みが、急速溶解錠剤を形成させることを含む、請求項54の方法

。

56. 上記固体分散体を血管内液デリバリー装置に固定するためにサイズを揃え成形することを更に含む、請求項30の方法。

57. a) 約0℃から約200℃のガラス転移温度を有する水溶性ポリマーを含む担体と、

b) 上記水溶性ポリマー中に顕微鏡的に分散した生体作用薬剤とを含む、生体

作用薬剤デリバリーのための組成物。

58. 上記水溶性ポリマーが水性媒質でpH感受性の溶解度を有する、請求項57の組成物。

59. 上記水溶性ポリマーが、唾液には実質的に不溶だが胃液には可溶である、請求項58の組成物。

60. 平均粒子サイズが1000nmよりも小さいナノパーティクルとして上記生体作用薬剤が上記水溶性ポリマーに分散している、請求項57の組成物。

61. 平均粒子サイズが400nmよりも小さいナノパーティクルとして上記生体作用薬剤が上記水溶性ポリマーに分散している、請求項60の組成物。

62. 上記生体作用薬剤が上記水溶性ポリマーに分散している、請求項57の組成物。

63. 生体系に生体作用薬剤をデリバリーするための方法であって、上記固体分散体が約0℃から約200℃のガラス転移温度を有する水溶性ポリマー中で増加エネルギー状態に固定され、上記固体分散体によって上記生体系にバイオ・アベイラブルとなっている、上記生体作用薬剤を上記生体系に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

実質的に非溶解性の生体作用薬剤をバイオ・アベイラブルにするシステム

本発明は、1995年9月7日に出願された同時係属出願番号08/524,531の一部継続出願であり、該出願の全ての開示は本明細書に含まれるものとする。

発明の背景

本発明は生体作用薬剤 (bio-affecting agents) を生体系に投与する技術に関するものであり、特に、水性環境では実質的に非溶解性である薬剤を患者の生体系、例えばヒトや動物と相互作用できるようにするためのものである。

ヒト、植物、昆虫、魚、鳥、および哺乳類などの生体系は主として水系である。生体作用薬剤をそのような生体系に効果的に投与するためには、その薬剤が生体系において生理的活動と相互作用できるようにすることが必要である。本明細書ではこのことを「バイオ・アベイラビリティ」と言う。水性環境で非溶解性の生体作用薬剤の場合や水に僅かしか溶けない薬剤の場合は、その薬剤のバイオ・アベイラビリティが不十分であって、その結果薬理活性が低いために、生体作用薬剤の効果的な投与が困難である。

この溶解度の問題は、投与の方法、投与の速度、投与の濃度などの多数の投与パラメーターに影響を与える。

薬剤粒子の溶解速度は固体の表面積を小さくする、すなわち、粒子サイズを小さくすることによって増加することが知られている。従って、細分割された薬剤を製造する方法が研究されており、医薬組成物中の薬剤粒子のサイズおよびサイズの範囲を制御する努力がなされている。例えば、粒子サイズを小さくするために乾式粉碎技術が用いられてきており、それにより薬剤の吸収に影響を与えている。しかしながら、従来の乾式粉碎では、The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 第2章、“粉碎”、45頁(1986)においてLachman らによって論じられているように、細かさの限界は約 $100\text{ }\mu\text{m}$ (100,000nm) の領域に達するが、この領域で粉碎された物質が粉碎室の表面上に固まり始める。Lachman らは、さらに粒子サイズを小さくするには湿式粉碎が有利であることを述べている

が、この凝集によって粒子サイズの下限は約 $10\text{ }\mu\text{m}$ (=10,000nm) に制限され

る。夾雑物に関する不安のために、製薬技術においては湿式粉碎に対して偏見をもつ傾向がある。商業用のエアジェット粉碎技術は平均粒子サイズが約 $1\text{ }\mu\text{m}$ 程度から $50\text{ }\mu\text{m}$ ($=1,000\text{nm}$ から $50,000\text{nm}$) の粒子を供給する。

水に対する溶解度特性を増大させた医薬組成物を調製する他の技術には、薬剤をリポソームまたはポリマーの中へ、例えば、乳化重合中に入れることなどが含まれる。しかし、そうした技術には問題と限界がある。例えば、適切なリポソームを調整するにはたいていの場合脂溶性の薬剤が必要である。さらに、薬剤の単位投与量を調製するためには、許容できない大量のリポソームやポリマーがしばしば必要とされる。さらにまた、このような医薬組成物を調製する技術は複雑になりがちである。乳化重合の際に遭遇する主要な技術的困難は、製造工程の最後における未反応のモノマーや開始剤（毒性があるかもしれない）などの夾雑物の除去である。

米国特許第4,540,602号（Motoyamaら）は、湿式粉碎機を用いて微粉碎された、水溶性の高分子物質水溶液に含まれる固体薬剤を開示する。しかし、Motoyamaらは、そのような湿式粉碎の結果として、薬剤は直径 $0.5\text{ }\mu\text{m}$ (500nm) から $5\text{ }\mu\text{m}$ ($5,000\text{nm}$) 未満の微細粉碎粒子を形成することを述べている。

EP0 275,796 には、 500nm よりも小さい球状粒子の形態の物質を含む、コロイド分散系の製造が記載されている。しかし、この方法は、基質溶液とその基質の混和性非溶媒との混合による沈殿過程を含み、その結果、非結晶性のナノパーティクルが形成される。さらに、粒子を調整するための沈殿技法は、溶媒が混入した粒子を生ずる傾向がある。そのような溶媒はたいてい毒性があり、不可能ではないにしても、医薬上許容できるレベルまで十分に除去することが困難である。従って、沈殿法は通常非実用的である。

米国特許第4,107,288号には、生物学的あるいは薬理力学的に活性のある物質を含む 10 から $1,000\text{nm}$ のサイズの粒子が記載されている。しかしながら、この粒子は巨大分子の架橋されたマトリックスを含むもので、活性物質がマトリックス上、あるいはマトリックス内に保持されたものである。

米国特許第5,145,684 には、約 400nm より小さな有効平均粒子サイズの薬剤粒

子を供給する方法が記載されている。この方法は、表面調製剤と共に粉碎媒体の存在下で薬剤を湿式粉碎することを含む。前述した方法のように、'684プロトコルはサイズを小さくするために研削または粉碎を必要とする。この方法はさらに表面調製剤の形で添加物の使用が必要である。

さらに、たとえ'684明細書中に記載されたような湿式粉碎であっても、粉碎によって調製される薬剤は、粉碎に伴う熱や物理的および化学的損傷による分解を受けやすい。粉碎はまた「ホットスポット」、すなわち、薬剤の融点または分解温度を超える局所的な高温部を生じさせる。またこの製法は長い時間がかかり、数日間にわたって摩擦を受けることが必要になるものである。このタイプの製法は、薬剤を事実上長期の「熱履歴」に曝すものであり、曝されることによる温度上昇は重大であって、薬剤の純度と力価を問題となる程度まで減少させる。さらに、粉碎によって細くなった粒子はたいてい粉碎操作の残物が混入しており、特に、ボールミル粉碎が利用され、粉碎ボールが摩擦によって摩耗しているときはそうである。

また、ドラッグデリバリー技術において、水溶性ビーズのような可溶性物質の表面上に、実質的に非溶解性の活性成分を凝集させることによりバイオアベイラビリティを改良することが知られている。活性成分溶液を流動床上に撒布し、活性成分に用いられる溶媒を洗い流すことにより、そのような物質上に活性成分を沈着させることができる。この方法は、利用できるデリバリーシステムを用意するために十分な量の活性成分を沈着させるには数時間を要するという点で、極めて非効率的である。さらに、このシステムには不必要な付加的な成分、すなわち、活性成分を溶解するために必要な溶媒、を使用しなければならない。前述したように、この溶媒は凝集するときには洗い流さなければならない。従って、このシステムは長く厄介な工程であり、投与量デリバリーの効率性を提供するものではない。

水溶解度の低い薬剤に対する可溶化技術は、溶液状態での処理のために有機溶媒の使用を必要とする。このことは、溶媒の取扱いができるように高価な回収システムを使用することを必要とする。分散体を形成させるために一般的な融解工程技術が用いられた場合は、バルクの融解および混合過程はしばしば薬剤を長い

熱履歴にさらすことになる。

研削または粉碎によるサイズの減少なしに容易に調製することのできる、サブマイクロメーターサイズの、安定して分散可能な薬剤粒子を供給することが望ましい。さらに、増強されたバイオ・アベイラビリティを有する医薬組成物を供給することは非常に望ましいことである。

従って、本発明の目的は生体作用成分、特に実質的に非溶解性の成分のデリバリーシステムを構築する方法に関連する不都合を克服することである。

従来技術において知られるこの欠点を克服した結果、デリバリー技術を向上させる他の目的、また更なる目的が本発明の結果として認められることが明らかになった。

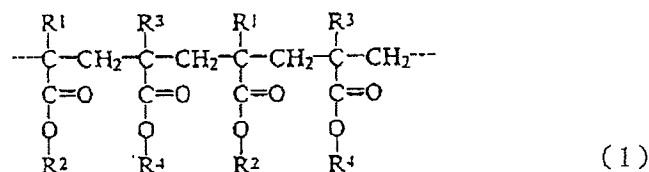
発明の概要

本発明は生体系に生体作用薬剤をデリバリーするための組成物であり、生体作用薬剤を含むデリバリーシステムを構築し、かつ利用する方法である。本組成物と方法は以下の物の使用を含む。

すなわち、約0℃から約200℃の範囲にガラス転移温度(T_g)を有し、薬剤と混和可能な水溶性（あるいは水分散性）ポリマー中で、薬剤が増大したエネルギー状態にあり、そのことよりその水性環境で薬剤がバイオ・アベイラブルとなっている、生体作用薬剤の固体分散体を含む。

好ましくは水溶性ポリマーはガラス転移温度が約25℃から約150℃、さらに好ましくは約40℃から約100℃であるような、任意のポリマーで良い。

好ましい水溶性ポリマーはポリメタクリル酸ポリマーを含む。好ましくはそのポリメタクリル酸ポリマーは以下の構造を有する。



ここで、R¹、R²、R³、R⁴はポリマーのガラス転移温度が望ましい範囲にある限り任意の置換基である。従って、好ましくは、R¹、R²、R³、R⁴は独立に、水素(H)、または、任意のアルキル、アリール、アルカリール、アラルキル、

アミノアルキル、アルキル置換アミノアルキル、アンモニオアルキル、またはアルキル置換アンモニオアルキル基である。更に好ましくは、構造(1)中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、独立にH、 C_1-C_6 アルキル、アミノアルキル、メチル又はジメチルアミノアルキル、又はメチル、ジメチル、又はトリメチルアンモニオアルキルである。さらにまた好ましくは、構造(1)において、

R^1 がH、 CH_3 であり、

R^2 がH、 CH_3 、 C_2H_5 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ であり、

R^3 がH、 CH_3 、であり、および

R^4 が CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、

$CH_2CH_2N(CH_3)_3^+X^-$ であり、 X^- は任意の一価の陰イオンである。

非常に好ましい水溶性ポリマーは、ブチルメタクリレート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート、およびメチルメタクリレートの相対的割合が1:2:1のターポリマーである。

水溶性ポリマーは水性媒質においてpH感受性溶解度を有するポリマーであるのが好ましい。上記水溶性ポリマーは約1から約11のpHを有する水性媒質において溶解性を有することが好ましい。上記水溶性ポリマーは、酸性、すなわち約7あるいはこれより低いpHを有する水性媒質で溶解性を有することがさらに好ましい。

生体作用薬剤は生体系において効果を有することが知られている任意の薬剤が良い。上記生体作用薬剤は水性環境で実質的に非溶解性であるのが好ましい。この生体作用薬剤はUSPでは、事実上不溶性または不溶性であると定義されることが更に好ましい。この生体作用薬剤は、好ましくは、抗真菌剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、抗菌剤、ステロイド剤、ホルモン、プロスタグランジン、インターフェロンおよびそれらの混合物からなる群より選ばれたものである。

さらに、本組成物は生体作用薬剤および水溶性ポリマー、好ましくはその薬剤についてUSP溶解性基準と一致、又はそれ以上の上記ポリマーとを含む。

本実施態様の組成物は、生体作用薬剤とポリマーを含む原料のフラッシュフロ

ー処理 (flash-flow processing) によって供給される固体分散体を含んでもよい。上記フラッシュフロー処理はフラッシュヒート処理 (flash heat processing) でもフラッシュシア処理 (flash shear processing) であってもよい。フラッシュヒート処理法は、特に、処理される生体作用薬剤が熱感受性であるときにするときに好まれる。もうひとつは、固体分散体は、その固体分散体が形成されるのに十分な時間押し混合 (extrusion mixing) することにより供給される。押し混合の時間は約2分より短いことが好ましく、約30秒よりも短いことがさらに好ましい。固体分散体が押し混合により供給されるときは、上記生体作用薬剤は抗真菌剤、抗炎症剤または抗高血圧剤であることが非常に好ましい。

本発明の組成物は生体作用薬剤を、少なくとも実質的に均一な又はアモルファス固体分散体として含む。上記固体分散体全体に分散するナノパーティクルの形で生体作用薬剤が存在するのが好ましい。そのナノパーティクルは約1000nmより小さい平均粒子サイズを有することがさらに好ましい。そのナノパーティクルの平均粒子サイズが約400nmより小さいことが更にまた好ましい。上記生体作用薬剤は水溶性ポリマー中で分子レベルで分散しうる。

本組成物は、固体分散体を機械的に小さくすることにより制御放出微粒子 (controlled-release particulate) として調製することができる。好ましくは、上記微粒子は、カプセル剤、錠剤、急速溶解性錠剤からなる群より選ばれた単位投与量の一部である。または、上記固体分散体は静脈内 (あるいは他の非経口的) デリバリーシステム装置に適合するような大きさと形にされる。さらに、固体分散体は、坐薬やドロップその他同種の物のような、ゆっくり溶解する構造の形態で供給することができる。

本方法は、生体作用薬剤を増加エネルギー状態に転換して薬剤をその状態に固定することを同時に行うこと含む。本方法は、フラッシュフロー処理によって同時に起こる転換と固定を含む。本方法は、フラッシュヒート処理またはフラッシュシア処理の利用を含む。熱感受性薬剤はフラッシュヒート処理で処理するの

が有利である。一方、同時におこる転換と固定は、固体分散体の形成に十分な時間、好ましくは約2分より短く、さらに好ましくは約30秒より短い時間、押し

し混合することによって生じうる。後者のアプローチでは、生体作用薬剤は抗真菌剤、抗炎症剤、抗高血圧剤であるのが最も好ましい。

生体作用薬剤を増加エネルギー状態に転換する方法には、機械的摩擦無しに、生体作用物質を1000nmより小さな平均粒子サイズを有する分散ナノパーティクルにすることが含まれ得る。機械的粉碎は約400nm未満の平均粒子サイズのナノパーティクルを作り出すことが更に好ましい。又、本方法は生体作用物質を分子レベルで分散させ固溶体を作り出すのに用いることができる。

本方法はさらに、固体分散体を機械的に微粒子にすることを含み得るものである。従って、本方法はカプセル剤又は急速溶解錠剤のような投与単位に上記微粒子を取り込ませる方法を含むものである。又、本方法は、静脈流（あるいは他の非経口的）デリバリー装置に適合するように固体分散体の大きさと形状を整えることを含む。ドロップ、坐薬、およびその他、ゆっくりと放出されるデリバリー構造は又、生体作用薬剤のデリバリーのために用いることができる。

本発明はさらに、生体作用薬剤のデリバリーのための方法と組成物を含む。本法によって製造される組成物は以下を含む。

すなわち、

a) ガラス転移温度が約0℃から約200℃である水溶性ポリマーを含む担体と、

b) 上記水溶性ポリマー中に、顕微鏡的に分散した生体作用薬剤を含む。

上記水溶性ポリマーは水性媒質においてpH感受性溶解度を有するのが好ましい。

特に、この水溶性ポリマーは唾液には実質的に不溶性であるが胃液には可溶であるのが望ましい。

上述したとおり、本発明はまた、生体系に生体作用薬剤の組成物をデリバリーする方法を含む。本方法は、約0℃から約200℃のガラス転移温度を有する水溶性ポリマー中で増加エネルギー状態に固定されている生体作用薬剤を含む固体分散体であって、それにより固体分散体が生体作用薬剤を生体系にバイオ・アベイラブルとしている、その固体分散体を生体系に投与することを含む。

本発明の方法と組成物は従来技術に対して多くの利点を有している。例えば、本発明により生体作用薬剤を水溶性ポリマーと共に処理して固体分散体を生じさせる方法は、溶媒や機械的摩擦や粉碎の使用、これは詳細に前述した種々の不利益を有する方法であるが、これを避けることができる。さらに、本方法は生体作用薬剤の熱履歴を実質的に低減させ、処理を通じて薬剤が本質的にあまり分解せずに残るという利点がある。本発明の方法と組成物はまた生体作用薬剤のバイオ・アベイラビリティを飛躍的に増大させる。それらの薬剤は、そうしないと水性環境で実質的に非溶解性で、本方法によりこれらの薬剤を非常に容易かつ単純に、かつこれまで可能であったよりも多くの経路で生体系にデリバリーすることができる。

これらの利点及び更なる利点は、以下の本発明の詳細な説明および以下に述べる図面を考慮すれば当業者に理解されるであろう。また、本発明の範囲は添付の請求の範囲において明らかになるであろう。

図面の簡単な説明

図1は、本発明によるフラッシュヒート処理により調製された固体分散体の溶解度特性の概要を描くことによって、本発明の効果を示したグラフである。

図2は、溶解度の増強処理をしていないバルクのニフェジピンの溶解度の概要を示すグラフである。

図3は、本発明に従って、押出し処理(extrusion processing)によって調製されたニフェジピン固体分散体の溶解度特性の概要を描くことによって、本発明の効果を示したグラフである。

図4は、本発明に従って調製された抗真菌剤固体分散体の溶解の概要を、抗真菌剤のための公知のデリバリーシステムの溶解の概要との対比において描き、また、溶解度の増強処理をしていないバルクの抗真菌剤の溶解の概要を描くことによって、本発明の効果を示したグラフである。

発明の詳細な説明

本発明は、生体作用薬剤のデリバリーのための組成物およびその組成物を調製し、その生体作用薬剤を水性環境でバイオ・アベイラブルとする組成物および方

法である。本発明の組成物は水溶性ポリマー中への生体作用薬剤の固体分散体と称することができる。

本発明は実質的に水性の生体環境に生体作用薬剤をデリバリーするための組成物と方法の双方である。本発明は、水性環境において生体作用薬剤をよりバイオ・アベイラブルにするものである。本発明の特有の組成物を調製する方法は、

1) 生体作用薬剤を「増加エネルギー」状態に転換し、2) 水溶性ポリマー中でその生体作用薬剤を「増加エネルギー」に固定することを含む。「増加エネルギー」状態又は「高エネルギー」状態の語は、生体作用薬剤が分子レベル又は平均粒子サイズが1000nmより小さい、好ましくは約400nmより小さい顕微鏡的微粒子領域で分散しているような、固体マトリックス中における生体作用薬剤の安定な分散をいう。増加エネルギー状態は、粉碎又は摩擦を通してのサイズ低下によるよりも粒子形成を修飾することによって達成される。一般的にいうと、本発明は、生体作用薬剤を溶液の形態またはナノパーティクルの形態に転換するものであり、この形態は、例えば10 μ m以上の平均サイズを持ちうる天然の結晶に比べて高い表面エネルギーまたは自由エネルギーを有する。

本発明の組成物は本明細書では水溶性ポリマー中の生体作用薬剤の固体分散体として記載される。生体系においてこのポリマーが溶解すると、生体作用薬剤はホストにとってバイオ・アベイラブルとなる。本明細書で用いる「バイオ・アベイラビリティ」とは、生体作用薬剤と相互作用すべくホストの生体系に生体作用薬剤が取り込まれることを意味する。「取り込まれる」機序は、吸収、吸着、転移、粘着、接着、化学的、生物学的、生化学的反応などであるが、これらに限定されるものではない。

本発明は生体作用薬剤の、特に、水性媒質へ相対的に溶解しにくいために、改善しない場合は活性が限定されるか又は失われる薬剤のバイオ・アベイラビリティを改善する。「実質的に非溶解性」の語は、実質的に水に不溶性であるか又は認められる程度には水溶性でない物質のいずれにも適用する。従って、実質的に

非溶解性の生体作用薬剤は、生体の体液、例えば血液、リンパ、胃腸液、脳脊髄液、植物樹液などに不溶性であるか又は僅かにしか溶けない生体作用薬剤のいず

れをも含む。生体作用薬剤は、典型的には以下に定義するような腸内可溶性でない。

ある物質がpHが約1から約8の水（あるいは他の水性媒質）に対して10mg/mLより小さな溶解度を有する場合は、その物質は「実質的に非溶解性」と言うことがある。どんな物質の水性媒体中の溶解度も、当業者によれば簡単に決定できる特性である。実際、薬剤を含む多くの物質の溶解度が知られており、メルクインデックス第12版（The Merck Index, 12th）（1996）のような要約として出版されている。生体作用薬剤は、その薬剤をUSPで定義する「實際上不溶性または不溶性」と称するに十分なほど溶解度が小さいことが最も望ましい。この定義によれば、生体作用薬剤は、1部の溶質（生体作用薬剤）について少なくとも10,000部の溶媒（水性媒質）が必要な溶解度を有するときに実質的に非溶解性である。

すべての生体作用薬剤が本発明で使用できると考えられるが、本発明は特に、実質的に非溶解性の生体作用薬剤と水溶性ポリマーとを特有の方法で組み合わせて非溶解性薬剤をバイオ・アベイラブルにすることに関する。

本明細書中で別に定義したように生体作用的でありうる物質であって、実質的に非溶解性と称される物質が本発明によるデリバリーのために好ましい。また、実質的に非溶解性生体作用薬剤は、他の生体作用薬剤を含む、水性媒質に対して実質的により溶解性のある他の物質と共に用いることができると考えられる。

本発明において「水溶性ポリマー」として利用できるポリマーには、ポリマー、コポリマー、ターポリマー、インターポリマー、重合性アマルガム（polymeric amalgams）が含まれ、それらはオリグマーから高分子量重合物質の範囲の分子量を有し、pH依存性溶解特性を有するポリマーである。

本明細書で用いられる「水溶性」とは、界面活性剤、乳化剤などの溶解促進物質の助けを要せずに、どのpH或いはすべてのpH値で水又は他の水性媒質に容易に溶解、又は分散するポリマーに用いられる。しかしながら、ポリマーが水性環境で溶けるために媒介剤を要しないという事実は、本発明によって用意された

デリバリーシステムがそのような薬剤を含まないことを意味するものではない。

適切なデリバリーシステムを設計するためには、生体作用薬剤のバイオアベイラビリティを制御し、促進し、媒介し、調節するために必要などんな添加物質も用いることができる。これらの物質は本明細書では「バイオ・アベイラビリティプロモーター」と称する。さらに、本デリバリーシステムにおいては、バイオ・アベイラビリティプロモーターの組み合わせも用いることができる。

本発明によって、生体作用薬剤のバイオ・アベイラビリティは生体作用薬剤の物理化学的条件を変えることにより増強される。これは生体作用薬剤を水溶性ポリマー担体と処理してポリマー中に生体作用薬剤の固体分散体を生成させることによって達成される。「固体分散体」とは、生体作用薬剤と水溶性ポリマー（および本明細書で別に定義される他の物質）の顕微鏡的不均質混合物からなる見かけ上均一な固体物質を意味する。従来の用語法では、生体作用薬剤は「分散相」を構成し、一方、水溶性ポリマーが「分散媒」あるいは連続相を構成する。

本発明の方法は以下のいずれかの固体分散体組成物を製造するために用いることができる。

すなわち、

a) 少なくとも生体作用薬剤の一部、好ましくは全部がポリマーと共に溶液相にあるか又は分子レベルで分散している（すなわち「分子分散体」）溶液系、又は

b) 生体作用薬剤が、ポリマー中に一様に分散した幾分不連続の超分子領域（ナノパーティクル）、それは分子の凝集物かもしれないが、その領域に存在する不均一系組成物である。さらに、本発明による水溶性ポリマーの急冷（quenching）の結果、生体作用薬剤が最終産物において巨視的な分離相あるいは大きな領域を形成するのが妨げられる。

このように、上記固体分散体はポリマー媒質全体に実質的に均一に分散した生体作用物質の不連続領域を含み得る。これらの不連続領域は、存在する場合は、ここでは一般に「ナノパーティクル」と称する。結晶化可能な生体作用薬剤の場合は、この生体薬剤の領域は「ナノ結晶」と称されることもある。これらの用語は、本発明の固体分散体の分散相の次元が異常に小さいことを暗示するものであ

る。具体的には、固体分散体の分散相の粒子は典型的にはナノメートル（ $\sim 1 \times 10^{-9} \text{ m}$ ）から100 ナノメートル（ $\sim 100 \times 10^{-9} \text{ m}$ ）のオーダーである。従って、そのような粒子のスケールは従来的には「ナノメートルスケール」または「ナノスケール」と称されている。本発明の製造方法のこうした特徴は、生体作用薬剤のバイオ・アベイラビリティの増大に大きく貢献するものであると考えられる。

本発明による他の固体分散体には水溶性ポリマー全体に分子レベルで分散した生体作用薬剤が含まれる。本発明のこれらの固体分散体は、溶液についての慣習的な判断基準を満たしているため、固溶体として特徴づけられることがある。典型的には、そのような溶液中には超分子構成はほとんど又は全く存在しない。しかしながら、本発明による固体分散体は、分子分散体からアモルファス又は分子の前結晶会合（pre-crystalline associations）からナノパーティクル領域にわたる物理的状态の範囲にある生体作用薬剤を含みうることを理解しておかなければならない。

従って、本発明の固体分散体は、連続体を構成する2またはそれ以上の構成成分の均質混合物であって、生体作用薬剤の実質的に全てのドメインがそのネイティブな状態のエントロピーよりも高いエントロピーを有するものをいう。本発明の固体分散体を形成する結果、生体作用薬剤は、増大エネルギー状態で固体水溶性ポリマー中に固定又は凍結される。本明細書で用いる「増大エネルギー状態」とは、生体作用薬剤がそのネイティブ状態にあるときよりも高いエントロピーを有する、生体作用薬剤の物理化学的状态を意味する。例えば、好ましい実施態様では、生体作用薬剤は実質的にアモルファス形態に変換され、融解状態で水溶性ポリマー全体に分散し、そのため薬剤が結晶化（もし、結晶化するならば）するとき、平均結晶サイズがナノスケール次元の粒子、すなわちナノパーティクルを構成する。生体作用薬剤はこれによりそのネイティブ形態に比べて高度に乱雑化された状態で捕捉される。本発明の、増大エネルギー状態は水性環境で薬剤をよりバイオ・アベイラブルにするのに充分である。本明細書中、上記で論じたように、バイオ・アベイラブルとは、活性成分が標的生体系、すなわち患者動物又はヒト患者の体と相互作用する、すなわち、利用できるようになることを意味する。

。本発明の組成物は、本明細書では固体分散体と称するが、多くの方法で形成させることができる。好ましい実施態様のひとつでは、上記固体分散体は薬剤とポリマーの両方を含む原料をフラッシュフロー処理にかけることによって形成される。フラッシュフロー処理は、本明細書中に以下に定義するが、フラッシュヒート処理とフラッシュシア処理の両方を含む。もう一方では、本発明の固体分散体は薬剤とポリマーを、急冷する間に薬剤を転換および固定するのに十分な時間押し出し混合することにより供給することができる、ということが見いだされた。好ましい実施態様では、成分の押し出し混合に必要な時間は約2分(2 min)よりも短く、好ましくは約30秒(30 sec)よりも短い。

本発明の結果として、生体作用薬剤は、in vitroデータではたいてい大きな溶解速度を持つと認められるような固体の投与形態で供給することができる。溶解速度の増加は複数の効果、最も重要なのは、従来の破碎方法では達成されない程度に粒子サイズが小さくなることであるが、それらの組み合わせにより達成されると理論付けられる。より小さなサイズの粒子(すなわち、本発明のナノパーティクル)は生体作用薬剤に、それが本来の又はネイティブな状態にあるよりも高い表面エネルギーと自由エネルギーを与えるのは明らかで、水中での溶解度を増加させ、通常、生体系におけるバイオ・アベイラビリティの増加と対応する。前述したように、従来技術においてこれまでに知られている技法では、通例、水性(低粘度)状態で容易に溶解する担体を用い可溶化またはメルティングさせ、それに続いて沈殿または凝結させてその物質を固体の形態にする処理を必要とする。

本発明の方法と組成物は生体作用薬剤の固体分散体を製造するに際して特有の利点を有する。本発明の結果として、生体作用薬剤と担体ポリマーを、混合、融解、形成工程で一緒にすることができ、連続工程で凝固させて、本明細書中上記で定義した増加エネルギー状態を有する固溶体あるいは分散体として生体作用薬剤が供給される。結果として得られた組成物は、錠剤その他の、他の方法では生体作用薬剤を効果的にデリバリーすることができないであろう種々のデリバリー

システムの構築にすぐに用いることができる。

本発明の他の重要な利点は、生体作用薬剤はバイオ・アベイラブルとされる処理の間に熱履歴に曝される程度が低いことである。本発明の製法で必要とされる

熱履歴は、凝固物質の形成に用いられる従来技法に比較して非常に短い。従って、本発明の製法は生体作用薬剤の劣化または分解が低いことを含み、このことは従来技術システムよりも純度と効能が改良されていることを意味する。これは熱感受性の生体作用薬剤にとって特に有益である。

本発明のシステムは、互いに「混和可能」である生体作用薬剤と水溶性ポリマーの使用によって実行される。本明細書では「混和可能」の語は、本発明によって処理可能となるような物理的性質をポリマーが有していることの意で用いられる。具体的には、この水溶性ポリマーは生体作用薬剤の融点 (T_m) またはそれより上の温度であって、かつ、生体作用薬剤及びポリマーの分解温度 (T_d) よりも低い温度で処理することができなければならない。従って、生体作用薬剤の融点と同じ又はそれより高い温度で、かつ、薬剤およびポリマー自身の分解温度よりも低い温度で流動性（通例、熱可塑性）のポリマーを用いるのが好ましい。

さらに、生体作用薬剤及びポリマーは、それらが流動状／非分解状態で互いに溶解又は分散しうるものであれば「混和可能」と称される。例えば、生体作用薬剤／水溶性ポリマー組成物を凝固後直ちに視覚化しても、多くの場合に実質的に透明ガラスあるいは半透明ガラスのように見える。すなわち、いかなる不均一性も水溶性ポリマーから可溶化した生体作用薬剤を視覚的に区別できない程度のものである。

ここでいう混和可能性はまた、ポリマーと生体作用薬剤が、生体作用薬剤が「増加エネルギー」状態で捕捉され、その後凝固が完了するまでその状態に安定に維持されるように凝固することを意味する。生体作用薬剤はその後結晶化することがあるかもしれないが、形成されるいかなる結晶もナノパーティクルのサイズであり、すなわち、その結晶はその薬剤のネイティブな結晶よりもかなり高いエントロピー状態にあるであろうし、結晶は通常約 $10\mu\text{m}$ から約 $50\mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する。ポリマー及び生体作用薬剤が、その生体作用薬剤がエント

ロピーのより低い形態、例えば、その薬剤をネイティブ状態に近づけるような結晶サイズに実質的に戻ってしまう領域を形成することを許すような速度で凝固するならば、その組み合わせはここで定義する混和可能とは考えない。さらに重要なことは、そのような非共存性の組み合わせによってはバイオ・アベイラビリティ

ティがほとんど或いは全く改善されないことである。従って、混和可能性とはさらに、ポリマーが、生体作用薬剤が低いエネルギー状態に戻る、または1000nmよりも大きな平均サイズを持つ粒子状態に戻ることを許さないように、生体作用薬剤と一緒に急冷または固体形成され得ることを意味する。

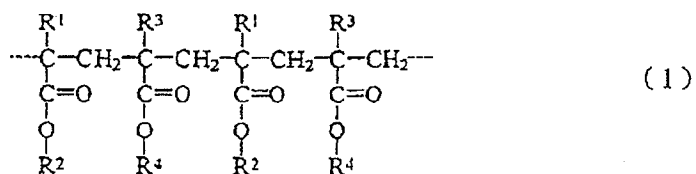
このポリマーは、ここで説明した固体分散体の形成を促進する物理的性質を有していることが当然に好ましい。我々は、ガラス転移温度 (T_g) が本発明の方法におけるポリマーの有用性とよく相関したポリマーの性質であることを予想外に見いだした。特に、約 0°C から約 200°C の T_g を有するポリマーが好ましいことを我々は見いだした。ポリマーが約 25°C から 150°C の T_g を有することが更に好ましい。ポリマーが約 40°C から約 100°C の T_g を有することがなお一層好ましい。

低い T_g は通常上記温度での粘性の低さと相関しており、 T_g はポリマーの流動性または処理性と関係していることを我々は見いだした。上記の範囲外の T_g を有するポリマーはあまり好ましくない。一方では、 T_g が高すぎると、ポリマーは粘性が高くなりすぎる傾向があり、そのポリマーの処理を難しくする。また一方では、 T_g が低すぎると、そのポリマーは生体作用薬剤を望ましい増加エネルギー状態で効果的に捕捉しあるいは凝固させるのに十分なほど粘性でないことがある。さらに、我々は、上記 T_g 範囲で特徴づけたポリマーは、非溶解性の生体作用薬剤のバイオ・アベイラビリティを増加させる効果を持つようになるのに十分な、水性環境での溶解性を持つ傾向にあることを見いだした。

本発明による有用なポリマーは、一般には他の物理化学的性質も満たす。例えば、本発明において有用なポリマーは、通常、500ダルトン (Da) より大きな平均分子量を有し、好ましくは1500Da以上である。特定の適用例では100,000Da またはこれより大きい分子量を有するポリマーが好ましいかもしれない。また、本発

明の水溶性ポリマーは好ましくは約1,000 センチポアズ(cP)から数百万cPの固有粘度を有し、約50 cPから約100,000cPの融解粘度を有している。ポリマーの粘度はBrookfield Viscometerで測定することができる。また、結晶化しないポリマーは結晶化する物よりもおそらくは好ましいと考えられるが、この性質はよく分かっていない。

ポリメタクリル酸ポリマー(本明細書では「ポリメタクリレート」とも称する)は本発明に用いるのに好ましい水溶性ポリマーの一つである。例えば、好ましいポリメタクリレートは以下の一般式を有する。



ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は独立に水素(H)または任意のアルキル、アリール、アルカール、アラルキル、アミノアルキル、アルキル置換アミノアルキル、アンモニオアルキル、またはアルキル置換アンモニオアルキル基である。

好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は独立にH、 C_1-C_6 アルキル、アミノ(C_1-C_6)-アルキル、メチル-またはジメチル-アミノアルキル、またはメチル-、ジメチル-若しくはトリメチル-アンモニオアルキルである。

さらに好ましくは、構造(1)のポリメタクリレートは以下の置換基を有する。すなわち

R^1 がH、 CH_3 であり、

R^2 がH、 CH_3 、 C_2H_5 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ であり、

R^3 がH、 CH_3 であり、および、

R^4 が CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{X}^-$ であり、 X^- は任意の一価の陰イオンであり、好ましくは Cl^- である。

ポリメタクリル酸ポリマーの例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients 第2版pp362-366、Ainley Wade and Paul J. Weller, eds(1994)、A. J. Shurlla, "P

olymethacrylates” に詳細に記載されている。これらのポリマーの多くはEUDRAGITの商品名でRoehm GmbHより被覆材として入手できる。特に効果的であることが分かったポリマーは、ブチルメタクリレート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート、およびメチルメタクリレートの1:2:1の割合のメタクリル酸エス

テルターポリマー産物であり、EUDRAGIT Eとして売られている。

水溶性ポリマーはその溶解度がpH感受性のポリマーであることが好ましい。具体的には、水性媒質での溶解度がpHに影響されるときにそのポリマーはpH感受性とよばれる。本発明の方法と組成物に用いられる水溶性ポリマーはpH1からpH10において、この範囲外におけるよりも高い溶解度を有することが好ましい。さらに好ましいポリマーは中性またはアルカリ性pHにおけるよりも酸性pHで実質的に溶けやすいポリマーである。従って、水溶性ポリマーはpH7より下で可溶であるのが望ましい。pH感受性の溶解度、具体的には酸感受性溶解度を有する水溶性ポリマーを選ぶことにより、本発明の固体分散物の溶解度はその物質が酸性条件に曝されるまで最小限に抑えられる。従って、唾液には実質的に不溶であるが胃液には可溶であるようにその物質を作ることができ、これにより生体作用薬剤のバイオ・アベイラビリティに対して選択的制御が可能となる。(ある種の適用例、すなわち、生体作用薬剤の腸へのデリバリーでは、水溶性ポリマーはアルカリ感受溶解性を有するのが好ましい。)このような全てのポリマーは「腸溶性」と称される。

好ましい腸溶性ポリマーは、それらが調製される基のコモノマーに従って定義することもできる。例えば、メタクリル酸とメチルアクリレートおよび/またはメチルメタクリレートのコポリマー及びターポリマーは非常に好ましく、約pH5.5から約pH7.2の範囲で溶解する。そのようなポリマーは錠剤調製のための腸溶性被覆として利用されることが、Huls America Inc. から出版されたAAPS Tenth Annual Meeting(1995)の講演、Lehmannらの“New methacrylic acid copolymers for improved coating technology”に記載されている。

EUDRAGITポリマーはpH感受性の溶解度を有し、このことはその溶解度があるpHでは高く、他のpHでは低いことを意味する。pHに依存して、これらのポ

リマーの溶解度は1桁またはそれ以上に亘って変化し得る。いくつかのポリメタクリル酸は酸性条件下で高い水溶性を有し、消化管の胃領域における活性薬剤の急速な放出を促進するために用いられている。EUDRAGIT E製品はそのような酸感受性溶解度を有し、胃液および弱酸性（すなわちpH5より低い）緩衝液に可溶である。他のものは、弱アルカリ（例えばpH6-7）で溶けやすく、従って、

生体作用物質を胃領域を素通りさせて腸にデリバリーするのに適している。しかしながら、これらのポリメタクリル酸は生体作用薬剤の固溶体担体物質としては用いられておらず、新規な適用例であり、これらのポリマーがそのために非常に適していることを我々が思いがけずに発見したものである。

本発明の方法及び組成物に用いるのに適した生体作用薬剤は、ヒト及び他の哺乳類を含む動物に対して生体作用的である可能性を持つ薬剤であるのが好ましい。これらの生体作用薬剤の非制限的なリストには、例えば、鎮咳薬、抗ヒスタミン薬、消炎薬、アルカロイド、ミネラル補充薬、緩下薬、ビタミン、制酸薬、イオン交換樹脂、抗コレステロール血症薬、抗脂質薬、抗不整脈薬、解熱薬、鎮痛薬、食欲抑制薬、喀痰薬、抗不安薬、抗潰瘍薬、抗炎症剤、冠拡張薬、大脳血管拡張薬（cerebral dilators）、末梢血管拡張薬、抗感染症薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、向精神薬、抗躁薬、興奮剤、胃腸薬、鎮静剤、下痢止め製剤、抗狭心症薬、血管拡張薬、抗高血圧薬、血管収縮薬、偏頭痛治療薬、抗生物質、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍剤、抗凝血剤、抗血栓薬、催眠薬、抗嘔吐薬、抗催吐薬、抗てんかん薬、神経筋薬（neuromuscular drugs）、高血糖および低血糖剤、甲状腺及び抗甲状腺製剤、利尿薬、鎮痙薬、子宮弛緩薬、ミネラル及び栄養添加剤、抗肥満薬、同化促進薬（anabolic drugs）、赤血球新生薬、抗喘息薬、咳抑制薬、粘液融解剤（mucolytics）、抗尿酸血症剤（anti-uricemic drugs）、プロスタグランジン、インターフェロン、サイトカイン、ステロイドおよびペプチドホルモン、タンパク質、およびそれらの混合物が含まれる。

本発明に用いる他の生体作用薬剤には、IMODIUM ADのような止瀉薬、アンチヒスタミン、鎮咳薬、うっ血除去薬、ビタミン、および息清涼剤が含まれる。また、本明細書では、XANAXのような抗不安薬、CLOZARILやHALDOLのような抗精神

病薬、VOLTARENやLODINEのような非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID's)、SELDANE、HISMANAL、RELAFEN およびTAVISTのような抗ヒスタミン剤、KYTRILやセサメット (cesamet) のような抗嘔吐薬、ベントリン (bentolin) やPROVENTIL のような気管支拡張剤、PROZAC、ZOLOFTおよびPAXIL のような抗鬱薬、イミグラン (imigran) のような抗偏頭痛薬、VASOTEC、CAPOTEN およびAESTRIL のようなACE 抑制剤、ニセルゴリン (nicergoline) のような抗アルツハイマー薬、PROCARDIA、

ADALATおよびCALAN のようなCa²⁺拮抗薬の利用も考えられる。

よく知られたH₂拮抗薬も用いることができ、これにはシメチジン、ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、ニザチジン、エプロチジン (ebrotidine)、ミフェンチジン、ロキサチジン、ピサチジン (pisatidine)、およびアセロキサチジン (aceroxatidine) が含まれる。

本発明は特に実質的に非溶解性の以下の化合物について特に有用である。その化合物とは、ニセルゴリンのような血管拡張薬、インドメタシンのような抗炎症剤、下熱剤、鎮痛剤、ジアセリン (diacerin) のような抗関節炎薬、メゲストロールのような、プロゲストゲン、乳癌および子宮内膜癌の治療待期的療法剤、および発情調節剤、バルビタールのような精神安定剤や催眠薬、カルバマゼピンのような鎮痛薬、抗けいれん剤、ニフェジピンのような抗高血圧薬、プロベネシドのような尿酸排泄薬、フェロジピンのような抗狭心薬、フェナラミド (fenalamide) のような鎮痙薬、フェナリモルのような植物抗真菌剤およびフェンデンダゾール (fendendazole) のような抗蠕虫薬である。

好ましい実施態様には、生体作用薬剤は抗真菌剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、抗微生物薬、ステロイド剤、ホルモン、プロスタグランジン、インターフェロン、およびこれらの混合が含まれる。

一つの好ましい実施態様の場合には、実質的に非溶解性の生体作用薬剤であるイブプロフェンおよびニフェジピンは、Roehm GmbHから売られEUDRAGIT Eとして知られる、シメチルアミノエチルメタクリレートおよび他の中性のメタクリル酸エステルを基礎とするコポリマーとそれぞれ混和可能であることが見いだされている。このポリマーは溶媒フリーの粒子 (EUDRAGIT E 100) および、プロパン-2

- オール／アセトン（60:40）12.5%溶液（EUDRAGIT E 12.5）として入手できる。EUDRAGIT Eは（pH 5より低い）酸性条件で水に対して特に高い溶解度を有し、消化管の胃領域で薬剤を急速に放出させる。このポリマーはもっぱらアモルファスであるが、新品のポリマーではポリマーの微小結晶領域を同定することができる。

好ましい実施態様では、本発明の製法はフラッシュフロー処理によって実施することができる。フラッシュフロー処理は、材料の形態が転換するのに十分な熱

と剪断力を同時にかけることで達成される。フラッシュフロー処理は、内部流を作り出し、これは原料物質がサブ粒子レベルで移動しかつ分離できることを意味する。この実施態様では、原料は水溶性ポリマーと実質的に非溶解性の生体作用薬剤を含むであろう。

フラッシュフロー処理はフラッシュヒート処理またはフラッシュシアー処理によって行うことができる。好ましい実施態様では、本発明はフラッシュフロー処理を、一般に知られている、Bogue らに与えられた米国特許第5,380,473号に記載されたフラッシュシアー法によることを意図している。なお、上記特許の内容は本明細書に含まれるものとする。Bogue らの'473特許に報告されている製法は、非溶解性原料の担体の温度を、内部流が生じる温度まで高め、続いて原料の流れを強制的に押出または放出し、その流れに破壊的な流体剪断力をかけ、その力により原料の流れを転換した形態を有する分離した塊に分けることを特徴とする。

フラッシュシアー法に対するもうひとつの実施態様では、本発明の構成成分は混合され混合押出し法で処理され、フラッシュシアー法におけるように粉碎された塊を形成するという利益は得られない。このもう一つの実施態様の操作の最も好ましい態様では、原料物質、例えば水溶性ポリマーおよび実質的に非溶解性の生体作用薬剤（可溶化添加物無し）は非常に短い時間、好ましくは2分以下、最も好ましくは約30秒以下の間混合押出しにかけられる。

他の考えられる実施態様には、綿菓子製造機に見られるような条件を作り出すフラッシュヒート処理で構成成分を処理することが含まれる。この方法では原材

料はスピナーヘッドに導かれ、そこで加熱され、かつスピニングヘッドの遠心力で作られる剪断力がかけられる。基質のスピニングに適した方法と装置に関する開示には以下のものが含まれる。すなわち、米国特許第4,855,326号、米国特許第4,873,085号、米国特許第5,034,421号、米国特許第4,997,856号および米国特許第5,028,632号がある。

上に挙げた米国特許の実施例には、原料に電熱線によって供給される熱をかけ、原料物質をスピニングヘッド上で高速回転させることによる原料の処理法が記載されている。温度の変化は非常に大きく、これは、スピニングヘッドの周囲を取り巻くように設置されている電熱線に対してスピニングヘッドが素早くかつ効率

的に原料物質を撒布することによって起こると考えられている。従って、電熱線に対する原材料の広範囲の表面接触が起こる。それにもかかわらず、スピニング処理は十分素早く、生体作用薬剤の熱履歴は問題となるほど長引かない。

本明細書中で上述したように、本発明のシステムで用いる担体は、本明細書中で選んだ生体作用薬剤と混和可能な水溶性ポリマーである。これらの担体はフラッシュフロー処理に対して十分に熱的安定性を有し、低分子量結晶体またはアモルファス物質から高分子の熱可塑性ポリマーの範囲であり得る。熱可塑性ポリマーは、明確な融点を有しないが、ガラス転移温度を越えた温度領域で処理することができ、そこではポリマー弾性は十分であり、伸展することができ、その中に活性成分を溶解させることができる。

本発明は、活性成分を混和可能なポリマー（および他の賦形剤）とを融解した形で組み合わせ、急冷に際して活性成分が増大エネルギー状態で捕捉され得るようにすることを含む。そのようにして、生体作用薬剤は基質又はポリマー中に可溶化され、自身の結晶領域へと分離しない。その薬剤は増大エネルギー状態で急冷される結果、担体中で非常に細かい結晶（ナノパーティクル）を形成することがあり、そのような結晶は大きく増加した溶解度および／または分散性を有している。本発明において、担体自身は優れた水溶解度を有している。本明細書に記載したシステムの結果として、担体が溶けると、溶けにくい薬剤は固溶体または

分散体からナノパーティクルとして遊離する。in vivo でバイオ・アベイラビリティを増強するのは微小粒子分散体である。

本発明は、ここで得られた組成物からの製造物を提供するために用いることができるということも考えられる。デリバリーシステムを設計して、生体作用薬剤を患者の治療のために必要な速度と強度で利用可能とするデリバリープロフィールを提供することができる。例えば、本発明に従って処理した結果得られる線維を粉碎し、薬剤を保持したポリマーの小さな粒子を供給することができる。(担体中に生体作用薬剤が実質的に均一に分散するのは線維の粉碎によるものでないことは注意を要する。むしろ、従来技術と異なり、生体作用薬剤の分散は線維が形成される前工程において達成される。)その後、薬剤を保持した粒子を公知の技法により被覆することができる。例えば、1994年11月4日に出願された

“Delivery of Controlled-Release System”と称する同時継続協同出願、米国特許出願第08/334,729号、に記載されている方法によって粒子を被覆ことができ、上記出願の全ての開示は本明細書中に含まれるものとする。一旦被覆された粒子はカプセル剤のための制御放出粒子として使用することができる。

一方、本発明により作り出された粉碎産物から生じた薬剤保持粒子は、既知の技法により、錠剤、好ましくは急速溶解錠剤を製造するために利用できる。好ましい錠剤製造技法は、1994年6月14日出願の同時継続共同出願、米国特許出願第08/259,496号、1995年6月6日出願の出願番号PCT/US95/07194、両者共に“Process and Apparatus for Making Rapidly-Dissolving Dosage Units and Product Therefrom”と称する出願、に記載された方法であり、上記出願の開示は全て本明細書に含まれるものとする。

本発明は、本発明によって作られた繊維を粉碎することによって生じた制御放出粒子と制御放出粒子を含んだカプセル剤および急速溶解錠剤の双方を含む。これらの製造物については、生体作用薬剤を保持する脆い繊維は物理的ストレスを与えると容易に粉碎されるということを記載しておく必要があり、このことは、粉碎して薬剤を保持するポリマーの粒子サイズを小さくする間、生体作用薬剤は最小限の熱にのみ曝されること意味する。これは、強制摩擦において通常問題とな

る熱を発生させる原材料活性成分の粉碎に対する非常に大きな改良である。従法の薬剤の直接粉碎によって発生する熱は、再結晶を起こさせるのに充分であり、このことは平均粒子サイズを増加させる働きをするであろう。従って、本発明の方法によって生じる脆弱な繊維を用いることにより、生態系にデリバリーするための生体作用薬剤の、最も平均粒子サイズの小さいものに到達することができ、これにより生体作用薬剤のバイオ・アベイラビリティを最大にすることができる。

本発明によって作り出された錠剤はさらに望ましい性質を持つように加工することができる。例えば、本発明の錠剤を半透膜で被覆して活性物を制御放出させることができる。さらに、本発明の錠剤は、その錠剤の崩壊を増大あるいは制御するために錠剤チャネリング剤または溶解剤（バイオ・アベイラビリティプロモーター）を含むように製剤することができる。そのようなバイオ・アベイラビリティプロモーターの典型として、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、その他、のようなセルロース類が挙げられる。

さらに、ある実施態様では、本発明に従った方法で生じた組成物はまた、粉碎され又は微粉状にされ、錠剤化できる塊状物を作るためにさらに加工することができる。これは、錠剤化の前に付加賦形剤の添加が必要とされるとき、又は組成物自体が直接錠剤化できないときに特に有用である。

本発明の更なる利用法には、薬剤の血管内（例えば、静脈内、動脈内）デリバリーが含まれる。実質的に非溶解性の薬剤は血管内デリバリーの前にサイズを非常に小さくしなければならないことが知られている。実際、いくつかの薬剤は血管内デリバリーができない。しかし、本発明の結果、薬剤を保持する水溶性ポリマーの塊は、患者にデリバリーするために血管内に供給される流体と一緒にさせることができる。その塊は流体の流れの中に直接置くことができる。もうひとつは、その塊をコンパートメントの中に蓄え、薬剤がその流れによってデリバリーされるように血管流がここを通過するものである。生体作用薬剤が血管内投薬に用いられる実施態様では、生体作用薬剤粒子を分散させておくためにコロイド安定剤が一般には使用される。

本発明の組成物及び方法は、市販製品としてドラッグデリバリーシステムを提

供するための非常に効率的なシステムである。本発明の組成物は筋肉内注射、非経口的投与、鼻腔内、浸透圧ポンプ内、腐食して生体作用物質を放出する腐食システム、吸入剤、貼付系、皮下注射、膣坐剤、坐薬、粉末、静脈（IV）投与、トローチまたは他の経口デリバリーシステム、および局所的処置に用いることができる。特に好ましい利用法は、汗や内部体液のような、ポリマーを溶解し生体作用薬剤を放出させる体液に本組成物が曝されるものである。

本発明を以下の実施例で説明するが、その実施例では、例えばイブプロフェンやニフェジピンなどの、実質的に非溶解性の生体作用薬剤の共処理組成物が市販の水溶性ポリメタクリレートポリマーと組み合わせて調製される。経口投与された低水溶解度の薬剤の溶解度は非常に低い。溶解度が低いのは、非分散状態から薬剤分子が脱出する速度が遅いことによるものである。本発明により、生体作用薬剤の固体分散体（または固溶体）を提供する製剤技術が提供される。この製剤技術によって形成されたシステムは、非溶解性薬剤を患者の生体系にバイオ・ア

ベイラブルにするために有用であることが明らかになっている。

以下に記載する実施例により、本組成物、方法、およびそれらに由来する下流製造物を説明する。実施例は、法による義務を満たすために記載されるものであり、本明細書により与えられる保護の範囲を制限するために意図されたものではない。

実施例

イブプロフェンは優れた非ステロイド抗炎症剤である。ニフェジピンは強力な抗狭心薬および抗高血圧剤である。これらの薬剤は、USPの定義で、両者とも水および他の水性媒質に実質的に不溶である。従って、本発明の可能性を例示するためにモデル薬剤としてこれらの2つの化合物を選んだ。

製剤フィルム被覆に用いられるポリメタクリレート水性ポリマーであるEUDRAGIT Eは、融解流動状態でイブプロフェンまたはニフェジピンと混和できることが発見された。用いた具体的なポリマーは、ジメチルアミノエチルメタクリレートとメタクリル酸エステルを基礎とするコポリマーで、Roehm GmbHからEUDRAGIT Eとして販売されている。このポリマーはUSP/NFの一覧表にある。

実施例1－フラッシュヒート処理

この実施例では、Roehm GmbH, Darmstadt, Germanyから入手したポリメタクリレートポリマーEUDRAGIT E (EUDRAGIT E 100、ペレット型) を粉砕して粉末とし、60メッシュのスクリーン・シーブを通してサイズを揃えた。BHC HBMC Advanced Materials Group, Bishop, Texas より入手したイブプロフェン(製品コードIB1D427、グレード25)を上記で生じたEUDRAGIT粉末に加え配合し、80重量%のEUDRAGITポリマー中に20重量%イブプロフェンを含む配合物を形成するように配合した。この粉末配合物を36個のヒーター付5"スピニングヘッドで処理した。装置のパラメータとして、回転速度3,600rpm、パワー設定20.5%、最高温度150℃というのが含まれる。細い、透明、無色の糸がフラッシュフロー処理で作り出される。

仮想的な胃液(無ペプシン)中で上記物質を顕微鏡で調べると、ポリマーが溶けると無数のナノパーティクルが放出されるのが明らかになった。ナノパーティクルの大きさは光学的手段では測定できなかったが、1 μm よりずっと小さかった。ナノパーティクルの大きさは100nm から600nm (すなわち0.1 μm から0.6 μm) のオーダーであると考えられている。

1グラム(1g)のイブプロフェン含有固体分散体(=200mgのイブプロフェン)を900 mLの0.1N HClに加え、100rpmで0.5h攪拌した。サンプルを取り、HPLC UVでイブプロフェン濃度を測定した。この固体分散体は0.066 $\mu\text{g/mL}$ のイブプロフェン濃度を示した。これは、同様な分析方法で試験した原薬剤の溶解度(0.030 $\mu\text{g/mL}$)に比べて100%以上の溶解度増加に当たる。

実施例2－押出し混合

水溶性ポリマー、EUDRAGIT E 100をペレット形から粉砕して微細な粉末とし、60メッシュシーブを通してサイズを揃えた。生じたサイズの揃った粉末をイブプロフェンと混合し、80重量%のEUDRAGITポリマー中に20重量%イブプロフェンを含む配合物を形成するように配合した。

生じた粉末配合物を、1cmノズルを取りつけた、マルチヒーターゾーン付APV-Baker MP2015 2軸押出し装置で処理した。4つのヒートゾーンのそれぞれの温

度を100℃に設定し、その後の温度を記録した。ゾーン1=98℃、ゾーン2=102℃、ゾーン3=100℃、ゾーン4=105℃であった。ツインスクリューの速度は120rpmとした。押出された製造物はポリメタクリレート中のイブプロフェンの固体分散体で、連続した棒状構造をしていた。

1グラム(1g)のイブプロフェン含有固体分散体(=200mgのイブプロフェン)を900mLの0.1N HClに加え、100rpmで0.5h攪拌した。サンプルを取り、HPLC UVでイブプロフェン濃度を測定した。この固体分散体は0.067 $\mu\text{g/mL}$ のイブプロフェン濃度を示した。これは、同様な分析方法で試験した原薬剤の溶解度(0.030 $\mu\text{g/mL}$)に比べて100%以上の溶解度増加に当たる。

実施例3—フラッシュヒート処理

再び水溶性ポリマーEUDRAGIT E 100をペレットサイズから粉砕して微細な粉末とし、その粉末を60メッシュシーブを通してサイズを揃えた。InterChem Corp., Paramus, New Jerseyから入手したニフェジピン(製品コード15620, ロット55、Sanofi)を上記で生じたEUDRAGIT粉末に加え、80重量%のEUDRAGITポリマー中に20重量%イブプロフェンを含む配合物を形成するように一緒に配合した。

この粉末配合物を、36個のヒーター付5"製剤用スピニングヘッドで処理した。装置のパラメータとして、回転速動3,600rpm、パワー設定30%、最高温度183℃というのが含まれる。つむぎ出された産物は、ポリメタクリレートポリマー中のニフェジピンの固体分散体で、黄色味を帯びた糸の形である。

この物質の溶解試験を、仮想的胃液(無ペプシン)、すなわちUSP方法IIによる900mLの0.1N HCl、1%TWEEN20、を用いて行った。サンプルを37℃で50rpm、30分、その後200rpmで15分攪拌した。上記固体分散体は5分で78%溶解し、45分で80%溶解することが分かった。図1を参照のこと。これを、バルクの(原)薬剤を試験した場合に5分で1%しか溶解せず、45分で16%以下の溶解度であることと比較した。図2を参照のこと。

実施例4—押出し混合

水溶性ポリマーEUDRAGIT E 100をペレット形から粉砕して微細な粉末とし、その粉末を60メッシュシーブを通してサイズを揃えた。生じたサイズの揃った粉

末をニフェジピンと混合し、80重量%のEUDRAGITポリマー中に20重量%ニフェジピンを含む配合物を形成するように配合した。

生じた粉末配合物を、1cmノズルを取りつけた、マルチヒーターゾーン付AP V-Baker MP2015 2軸押出し装置で処理した。4つのヒートゾーンのそれぞれの温度を175℃に設定し、その後の温度を記録した。ゾーン1=172℃、ゾーン2=177℃、ゾーン3=175℃、ゾーン4=180℃であった。軸の速度は120rpmとした。押出された産物は不連続の棒状構造を持つ、透明、黄色の、ポリメタクリレート中のニフェジピン固体分散体である。

押出された物質の溶解試験は、仮想的胃液（無ペプシン）、すなわち900mLの0.1 N HCL、1%TWEEN20、USP方法IIを用いて行った。サンプルを37℃で50rpm、30分、その後200rpmで15分攪拌した。この固体分散体は5分で76%溶解し、45分で81%溶解することが分かった。図3を参照のこと。これを、バルク（原）薬剤を試験した場合に5分で1%しか溶解せず、45分で16%以下の溶解であることと比較した。図2を参照のこと。

実施例5—フラッシュヒート処理

この実施例では、ポリマーEUDRAGIT E 100（ペレット型）を粉碎して粉末にし、60メッシュのスクリーン・シーブを通してサイズを揃えた。生じたEUDRAGIT粉末に抗真菌剤を加え、一緒に配合した。2つの成分を1：1の割合で組み合わせ、すなわち、生じた配合物が重量にして50%の抗真菌剤と50%のEUDRAGIT Eポリマーを有するようにした。

この粉末配合物をスピニングヘッドで処理し、60Hzおよび50%パワーサイクリングで操作した。従って、ヘッドの速度は約3,500-3,700rpmで、ヘッド周辺の温度は平均しておよそ218℃に維持された。

細い透明な糸がフラッシュヒート処理から作り出された。仮想的な胃液（無ペプシン）中でこの物質を顕微鏡観察した結果、ポリマーが溶けると無数のナノパーティクルが放出されることが明らかになった。ナノパーティクルの大きさは光学的手段では測定できなかったが、1μmよりずっと小さかった。ナノパーティクルの大きさは100nmから600nm（すなわち0.1μmから0.6μm）のオーダー

であると考えられている。

この物質の溶解試験は、すなわち仮想的胃液（無ペプシン）900mL、1%TWEEN 20、USP方法II、100rpmを用いて行ったところ10分で88%の溶解度を示した。これをバルクの薬剤物質を試験した場合の3.7%という低い溶解度と比較した。図4を参照のこと。

実施例6－フラッシュシアー処理

再び、水溶性ポリマーEUDRAGIT E 100をペレット形から粉砕して微細な粉末とし、その粉末を60メッシュシーブを通してサイズを揃えた。生じたEUDRAGIT粉

末を抗真菌剤と混合し、粉砕ミル中で配合した。次にその粉末配合物を、押出し機のパレル温度勾配が164℃から185℃、ノズル温度185℃、かつ押出し空気圧10psiの押出し機を用いてフラッシュシアー処理した。

押出し機の出口末端のフラッシュシアーノズルは、1994年9月6日出願の同時係属共同出願第08/269,679号に記載された型で、その出願では空気は170℃に加熱され、圧力は1.5psiから3psiである。

厚い繊維状の物質がこの方法で作られた。仮想的な胃液（無ペプシン）中で上記物質を顕微鏡観察したところ、ポリマーが溶けると無数のナノパーティクルが水溶性ポリマーから放出されるのが明らかになった。ナノパーティクルの大きさは1μmよりずっと小さかった。本方法の結果として作られるナノパーティクルの大きさは100nmから600nm（すなわち0.1μmから0.6μm）のオーダーであると考えられている。この物質は跡に乳白色の分散液を残して完全に消失する。

この物質の溶解試験を90mLの仮想的な胃液（無ペプシン）および1%Tween20、USP方法II、100rpmで行ったところ、僅か10分で77%の溶解度を示した。もう一度これをバルクの薬剤物質が試験されたときの3.7%というかなり低い溶解度と比較した。図4を参照のこと。

実施例7－押出し混合

水溶性ポリマー、EUDRAGIT E 100ペレット形を粉砕して微細な粉末とし、60メッシュシーブを通してサイズを揃えた。生じたサイズの揃った粉末を1:1の割合で抗真菌剤と混合し粉砕ミル中で配合した。

生じた粉末配合物を1 cm ノズルを付けたツインスクリュー押出し機で処理した。この方法により透明な押出し物が作られた。この物質の外観は、すぐに不透明で、固くて脆いロープになった。生じた押出し物を仮想的な胃液（無ペプシン）中で顕微鏡観察すると、1 μ m より小さなサイズを持つかなりの数の非常に細かい粒子が放出されることが明らかになった。この押出し物は乳白色の分散体を後に残して完全に消失した。

この物質の溶解試験を900 mL の仮想的な胃液（無ペプシン）、1 %Tween20、U SP 方法II, 100rpm で行ったところ、10分で94% の溶解度を示した。これをバル

クの薬剤物質が試験されたときの3.7%というかなり低い溶解度と比較した。図4を参照のこと。

実施例8－カプセル剤の製剤

10グラム（10 g）の実施例7の50/50 抗真菌剤／EUDRAGIT E固体分散体を回転ブレードを用いて粉碎し、20メッシュスクリーンで篩にかけた。Oサイズのカプセルに400mg の固体分散体を詰めることができ、200mg の抗真菌剤を含むカプセル剤を作ることができた。上記物質はさらさらしており、カプセル充填の理想的な性質をもっていた。

実施例9－錠剤の製剤

酸溶解性ポリマー、EUDRAGIT E 100をベレット形から粉碎して微細な粉末とし、U.S.標準60メッシュシーブを通して大きさを揃えた。生じた粉末を1:1 の割合で抗真菌剤と混合して粉碎ミル中で配合した。

上記粉末配合物を1cm ノズルを付けたツインスクリュー押出し機で処理した。押出された産物を冷却し、高剪断力粉碎ミル(high shear grinding mill)中で粉碎し粒子サイズを小さくした。微結晶セルロースNF(AVICEL PH101)およびクロスカルメロースナトリウム(croscarmellose sodiumu)NFを上記固体分散体と混合し、それぞれ配合物の15.0% および3.00% とした。抗真菌剤及びEUDRAGIT Eはともに配合物の41%にした。

上記錠剤プレミックスを、11mmの錠剤ダイス型を用いてSpecac水力圧搾機で13,000psiの圧力で圧縮し、236 ミリグラムの錠剤を得た。これらの錠剤は抗真菌

剤の100mgの目的投与単位を提供する。この錠剤は仮想的な胃液（無ペプシン）中37℃で13分の崩壊時間を有していた。

実施例10－粒子サイズ分布

上記実施例6によるフラッシュヒート処理によって調製された抗真菌剤の固体分散体を粒子サイズ分類した。200 ミリグラム(200mg)の固体分散体を900mLの0.1N HClに溶解した。9分後、一定量を取り出し、標準的な光子相関法を用いて

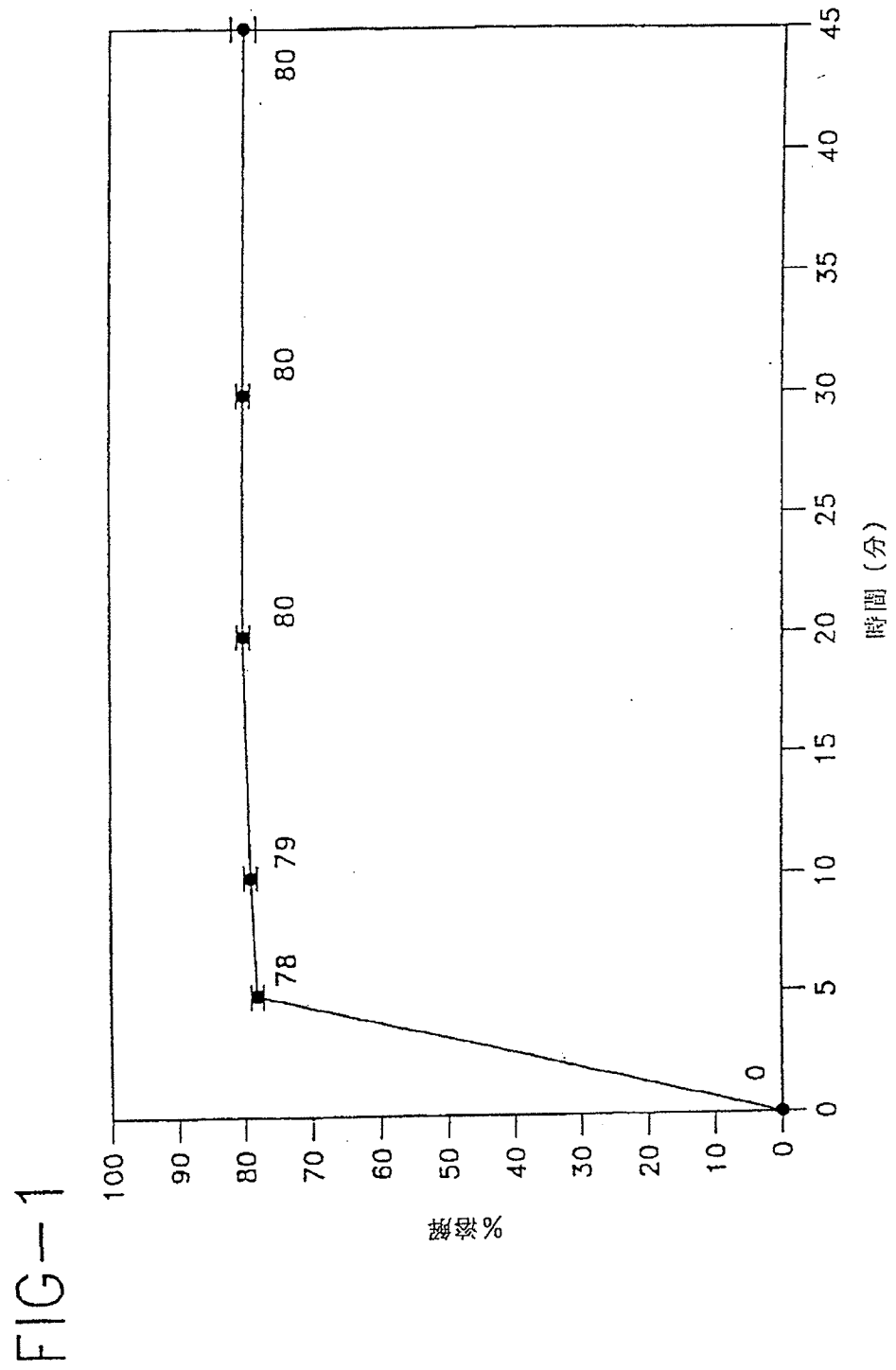
テストした。コンピューター解析により、サンプル中の平均粒子サイズは196.8nmであることが示され、粒子サイズのモノモーダル分布(monomodal distribution)は約155nmから約255nmであることが分かった。本明細書中で上述したように、これらの粒子は明らかに「ナノパーティクル」の資格がある。

上記の全ての実施例の組成物は、対向ローラーダイス型またはレギュラーダイス型とこれに続く共処理（フラッシュフローまたは共押出し）工程を用いることにより、容易に錠剤に成型することができる。実験によって、上記組成物は80,000psiよりも小さな圧力、好ましくは約500psiから約40,000psiの圧力で容易に錠剤になることが示される。

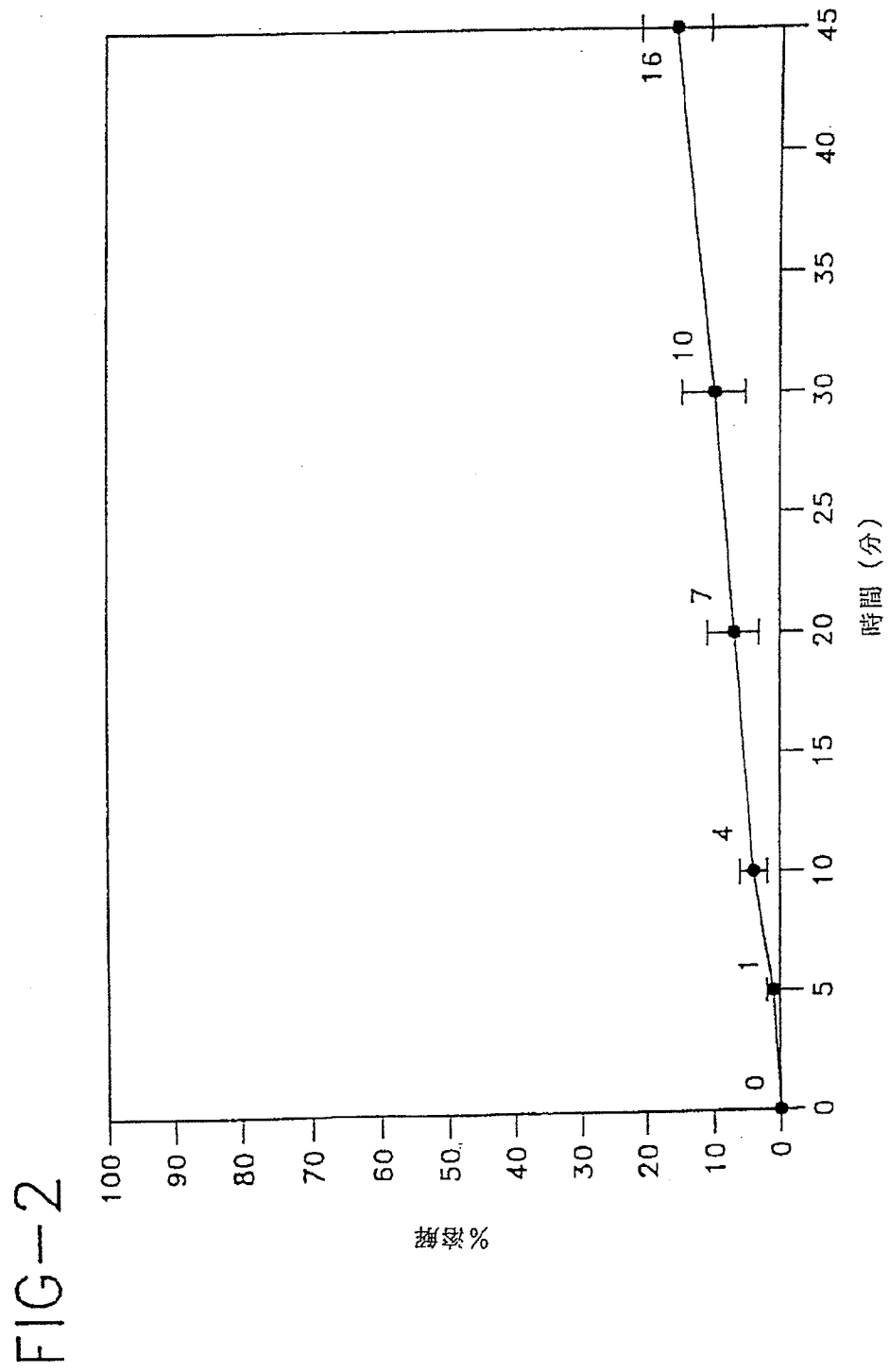
上述の実施例は、水性環境における本発明の固体分散体の溶解が非常に効率的であることを明確にするものである。さらに、本発明によって作られた錠剤またはカプセル剤は実質的に非溶解性の生体作用薬剤の簡便なデリバリーを提供する。従って、本発明の組成物および方法は実質的に非溶解性の生体作用薬剤のバイオ・アベイラビリティを大きく改善する。

このように、本発明の好ましい実施態様と考えられるものを記載したが、本発明の他の、および更なる実施態様は、当業者にとって理解されるであろうし、添付した請求の範囲に示した本発明の範囲内にある他の修飾と変更をふくむことを意図するものである。

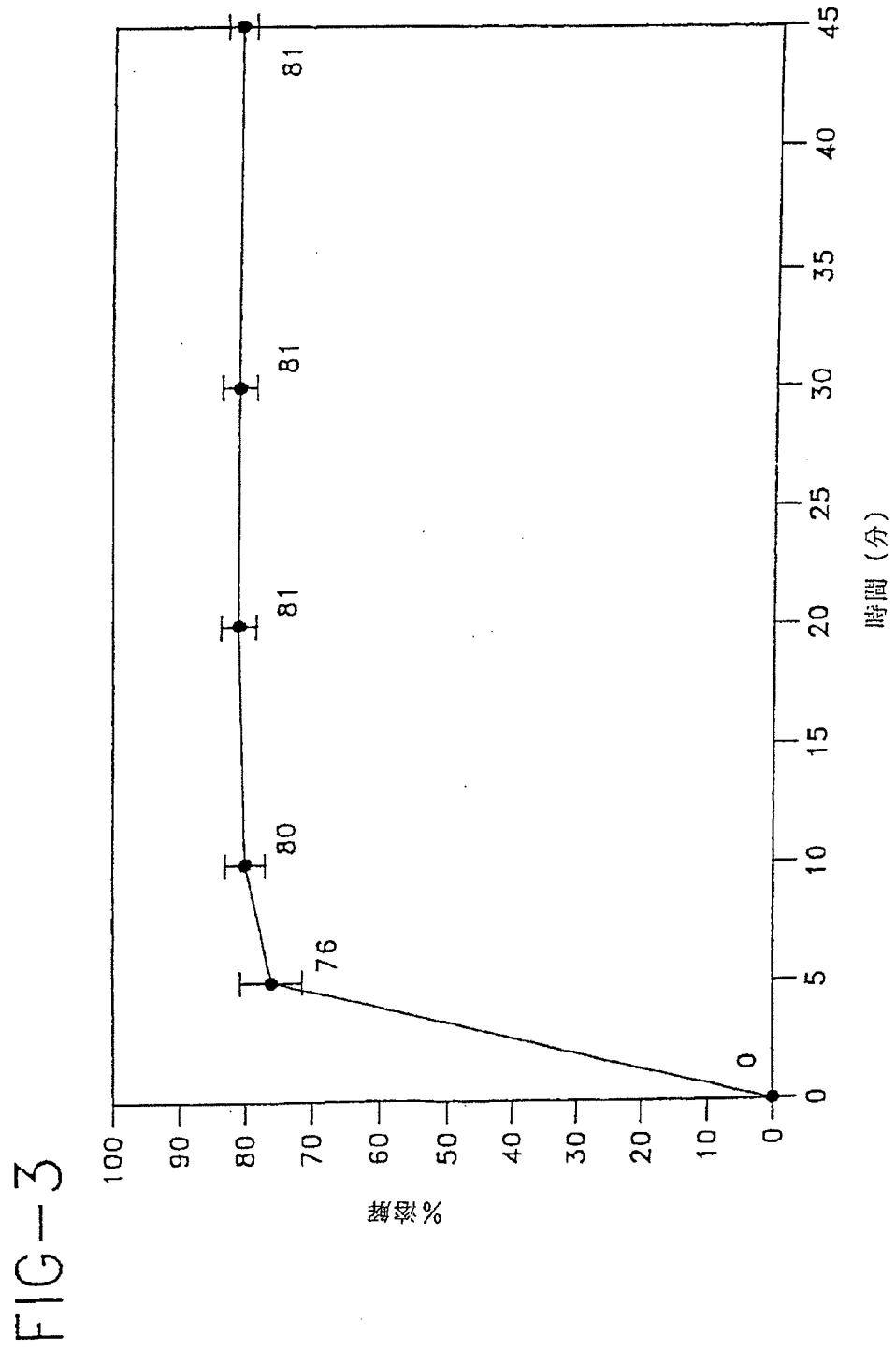
【図1】



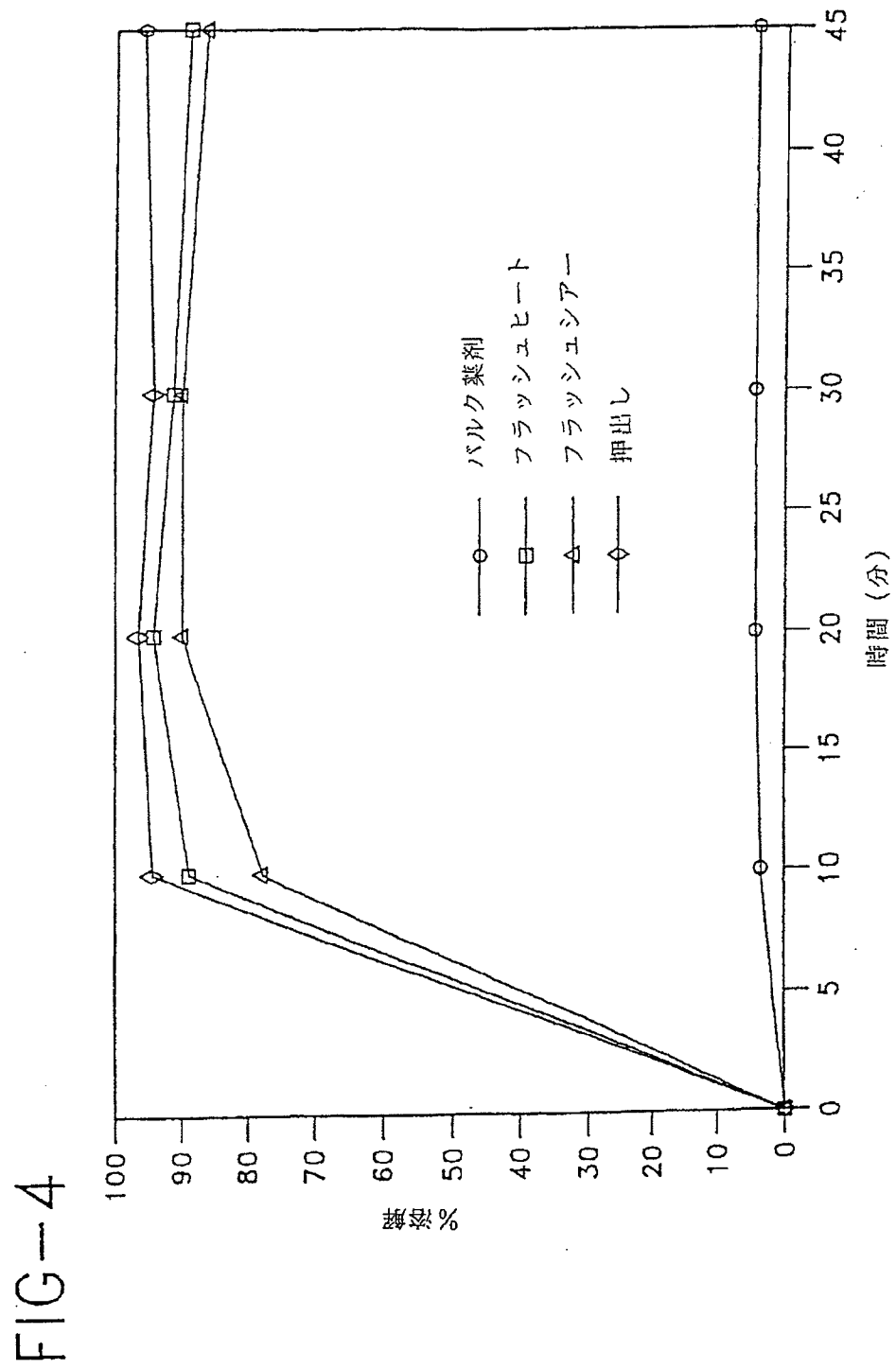
【図2】



【図3】



【図4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/14457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : A01N 25/28; A61K 9/26, 9/50; B01J 13/04.

US CL : 264/4.4; 424/418, 419, 423, 469, 487; 427/2.21, 213.36.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 264/4.4; 424/418, 419, 423, 469, 487; 427/2.21, 213.36; 514/965.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 4,855,326 A (FUISZ) 08 August 1989 abstract; column 3, line 4 - column 8, line 42; and column 10, line 17 - column 11, line 1.	1-5, 7-34, 36-53, 55-63 ----- 6, 35, 54
Y	US 3,829,564 A (MERRY ET AL.) 13 August 1974 abstract; and column 8, lines 18-58.	6, 35
Y	US 3,146,167 A (LANTZ, JR. ET AL.) 25 August 1964 column 1, line 64 - column 2, line 2.	54
A	US 4,755,397 A (EDEN ET AL.) 05 July 1988, see entire document.	1-63
A	US 4,948,586 A (BOHM ET AL.) 14 August 1990, see entire document.	1-63

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 DECEMBER 1996

Date of mailing of the international search report

15 JAN 1997

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

RICHARD D. LOVERING

Telephone No. (703) 308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US96/14457

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,133,908 A (STAINMESSE ET AL.) 28 July 1992, see entire document.	1-63
A	MARINDALE-THE EXTRA PHARMACOPOEIA, LONDON: The Pharmaceutical Press. 1993. Edited by James, E.F. Reynolds. pages 324-326.	10, 20, 39, 48, 50

フロントページの続き

- (72)発明者 フイズ リチャード シー
 アメリカ合衆国 バージニア州 22066
 グレート フォールズ コーンウェル フ
 ァーム ロード 9320
- (72)発明者 ブレイク アンドレア
 アメリカ合衆国 バージニア州 22033
 フェアファックス ラグビー ロード
 3748
- (72)発明者 ヤング ロバート ケイ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 11355
 フラッシング フランクリン アベニュー
 ー #2シー 138-10